AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
(Vorstand: Prof. Dr. F. Haffner)

Zur sensiblen Reizung durch chemische Stoffe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Albrecht Langbein
aus Pfullingen

1937

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Prof. Dr. Albrecht

Berichterstatter: Professor Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zur sensiblen Reizung durch chemische Stoffe.

Die Aufgabe der folgenden Versuche sollte sein, Einblick zu gewinnen in den Mechanismus der sensiblen Reizung durch chemische Stoffe. Zu diesem Zwecke wurden zunächst für möglichst verschiedenartige Gruppen von Agentien die Grenzkonzentrationen ihrer reflexauslösenden, sensiblen Reizwirkung auf die Pfote des Rückenmarkfrosches bestimmt. Da nach den Erfahrungen der Lokalanästhesie-Experimente die Froschhaut in ihren Sensibilitätsverhältnissen weitgehend der Schleimhaut des Warmblüters entspricht, so hatte diese Feststellung der Reizwirksamkeit der verschiedenen Stoffe auch gewisse praktische Bedeutung. Altbekannt sind die Untersuchungen von Grützner über die chemische Reizung sensibler Hautnerven des Menschen, die durch Hautschnitte zugänglich gemacht wurden. Ueber sensible Reizwirkungen auf Schleimhäute liegen systematische Untersuchungen in der Literatur nicht vor. Am gleichen Objekt wurde weiter untersucht, ob ein Stoff außer seiner Reizwirkung auch eine Lähmungswirkung besitzt. Nach alten Untersuchungen von Liebreich werden den üblichen Lokalanästhetika die sogenannten Anästhetika dolorosa gegenüber gestellt, die ehe sie lähmen, sensibel reizen.

Um ein Maß zu erhalten für die allgemeine zellschädigende Wirksamkeit wurden für einige der untersuchten Stoffe die haemolytischen Grenzkonzentrationen und um ein Maß für ihre narkotische Eigenschaft zu erhalten, die narkotischen Grenzkonzentrationen am Goldfisch bestimmt. Die Substanzen wurden größtenteils in wässrigem Medium als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, zum Teil auch in öliger Lösung angewandt. Vielfach wurde ihre Untersuchung durch geringe Löslichkeit stark eingeschränkt.

Methodik.

Untersuchung der sensiblen Reizwirkung.

Benützt wurden in erster Linie Temporarien. Esculenten waren wohl empfindlicher, reagierten aber auf andere Einwirkungen wie Erschütterungen, Luftzug sehr leicht und brachten deshalb häufig unsichere

Ergebnisse. Den Tieren wurde das Gehirn zerstört, indem in bekannter Weise mit spitzer Nadel vom Rückenmark her der Schädelinhalt sorgfältig ausgebohrt wurde. Auf diese Weise gelang es einen größeren Blutverlust zu vermeiden und die Tiere ohne Schwierigkeit 12 Stunden reaktionsfähig zu erhalten. Voraussetzung dazu war allerdings Aufbewahrung in einem kühlen und feuchten Raume. Auch Tiere, die vor der Operation längere Zeit im warmen Zimmer gehalten waren, gingen schneller zu Grunde als frisch aus dem kühlen Wasser stammende. Nach 5 bis 10 Minuten hatten sich die Tiere von der Schockwirkung erholt und konnten zum Versuch verwendet werden. Sie wurden am Kopf frei aufgehängt und ihre Pfoten unter möglichster Vermeidung jeder Berührung in die zu untersuchenden Lösungen eingetaucht. Es wurde dann beobachtet, nach wieviel Sekunden das Bein herausgezogen wurde. Bei stark reizenden Substanzen war die reflektorische Hebung des Beines deutlich ausgeprägt, bei schwacher Reizung war dagegen der Reflex nur in Muskelspiel oder Zittern angedeutet. Im folgenden wurde eindeutiges und lebhaftes Herausziehen mit +++, weniger energisches mit ++, nur angedeutete Reflexversuche mit + bezeichnet. Als unwirksam wurden Konzentrationen angesehen, die nach 1 oder höchstens 2 Minuten keinen Reflex auslösten. Je länger es bis zum Reflex dauerte, umso schwächer fiel er in der Regel auch aus.

Untersuchung der anästhetischen Wirkung.

Die anästhesierende Wirkung wurde meist am selben Tier geprüft wie die Reizwirkung. Zu diesem Zwecke wurde die Froschpfote nach Feststellung des Reizeffektes in der Lösung festgehalten und von Zeit zu Zeit (bis zu einer halben Stunde) nach kurzem Abspülen durch Eintauchen in 2 %ige Essigsäure auf ihre Reizempfindlichkeit geprüft. Das andere Bein diente zur Kontrolle. Regelmäßig wurde bei Eintritt der Anästhesie auch ihre Erholungsfähigkeit geprüft und dazu die Pfote in Wasser getaucht und ab und zu mit Essigsäure auf Rückkehr der Reflexerregbarkeit geprüft. Einige Substanzen erzeugten nur irreversible Lähmungen.

Untersuchung der haemolytischen Wirkung.

Defibriniertes Rinderblut wurde mit 0,9 %iger Kochsalzlösung 3 mal gewaschen. Dann wurden je 3 ccm der zu untersuchenden Lösung, nachdem sie mit Kochsalz isotonisch gemacht worden war, mit 0,3 ccm der gewaschenen 10 %igen Blutkörperchenaufschwemmung im Reagenzglas versetzt. Die Zeit des Eintritts der Haemolyse wurde festgestellt. Im

folgenden ist vollständige Haemolyse mit +++, teilweise mit ++ und angedeutet mit + bezeichnet.

Bei verschiedenen Stoffen trat intensive Braunfärbung in Folge von Methämoglobinbildung ein.

Untersuchung der narkotischen Wirksamkeit.

Die narkotische Wirkung wurde an Goldfischen untersucht, die in 100 bis 500 ccm Flüssigkeit der Einwirkung ausgesetzt wurden. Mit +++ wurde der Eintritt von Atemlähmung, mit ++ Seitenlage und Reflexlosigkeit bei erhaltener Atmung, mit + Betäubung d. h. langsames und schwaches Reagieren auf äußere Reize bezeichnet. Die Einwirkung wurde bis zu 6 Stunden ausgedehnt. Nach Eintritt der Asphyxie kamen die Tiere zur Feststellung der Erholung in frisches Wasser.

Versuche.

Die Wirksamkeitsreihen.

Die Ergebnisse der Reihenversuche sind tabellarisch wiedergegeben, wobei die einzelnen Substanzen nach pharmakologischen Gruppen zusammengefaßt sind. Die reizende und lähmende Wirkung wurde meistens wie schon unter Methodik erwähnt, im selben Versuch hintereinander bestimmt. Zwischen beiden Erscheinungen besteht aber nicht nur ein methodischer, sondern auch ein höchst merkwürdiger innerer Zusammenhang. In der Einleitung wurde bereits erwähnt, daß von einigen Stoffen bereits bekannt ist, daß sie zuerst reizen dann lähmen. Unerwarteter Weise wurde dasselbe Verhalten auch noch bei sehr vielen anderen Substanzen, z. B. schon bei der als erstes Agens zu besprechenden hypertonischen Kochsalzlösung gefunden.

Wirkung von Neutralsalzen und Nichtelektrolyten (Tabelle 1)

Tabelle 1 enthält die Versuche mit Neutralsalzen und einigen anderen indifferenten Stoffen.

Als erstes wurde die Wirkung vom Kochsalz untersucht. Dabei ergab sich, daß hypertonische Kochsalzlösungen an der Froschpfote starke Reizwirkungen ausüben. Die Grenzkonzentration für merkliche Reizwirkung liegt bei etwa 5—10facher isotonischer Konzentration (= 3,6—6,0 % NaCl). Die verschiedenen Frösche verhielten sich in ihrer Empfindlichkeit gegen diese Grenzkonzentrationen etwas wechselnd; von der 15fa-

chen isotonischen (= 9 % NaCl) Konzentration ab kann man jedoch mit einer raschen Reaktion aller Frösche rechnen. Isotonische Kochsalzlösung wirkte in keinem Falle. Wie schon erwähnt tritt nach kurzer Einwirkung der zunächst reizenden Kochsalzkonzentration eine typische anästhetische Wirkung ein. Ganz besonders wichtig erscheint dabei, daß für Reizung und Lähmung dieselbe Grenzkonzentration gilt.

Die Reversibilität ist im allgemeinen sowohl bei Reizung wie bei Anästhesierung durch Kochsalz vollkommen.

Ein Punkt auf den in einem späteren Abschnitt besonders eingegangen werden soll, ist die Gewöhnung an die Reizkonzentration. — Die Untersuchung anderer Neutralsalze war von der Erwartung ausgegangen, daß sich hierbei vielleicht besonders stark reizende Kationen oder Anionen auffinden lassen. Dies war jedoch nicht der Fall. Isotonische Lösungen von Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Natriumfluorid, Natriumnitrat, Salmiak, Natriumsalicylat blieben ohne jeden Reizerfolg. Wie an Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Natriumsulfat, Natriumnitrat festgestellt wurde, wirken sie ebenfalls erst in Konzentrationen von 5—10facher Hypertonie reizend. Die Wirkung der Neutralsalze scheint also osmotisch bedingt zu sein.

Analoge Versuche mit Rohrzuckerlösungen zeigten bei 10facher isotonischer Konzentration keine irgendwie merkbare Reizwirkung. Es muß also offenbar bei der Reizwirkung der entsprechenden Salzkonzentrationen außer der Hypertonie noch eine andere Bedingung erfüllt sein. Unerwarteterweise wirkte auch Harnstoff nicht, selbst nicht in 50 %iger Konzentration; dagegen tritt in dieser Konzentration nach einer halben Stunde eine gewisse anästhetische Wirkung ein. Auch Glycerin war erst über 50 % wirksam.

Wirkung von Alkali und Säure (Tabelle 2).

In Tabelle 2 ist die Wirkung von Säure und Lauge wiedergegeben. Zwischen starker und schwacher Säure besteht dabei der Unterschied, daß auf molare Gesamtkonzentration bezogen die Salzsäure noch in wesentlich niederer Konzentration reizt als die Essigsäure, daß aber auf die aktuelle pH bezogen, die schwache Essigsäure stärker wirkt wie Salzsäure. Die stärkere Wirksamkeit der schwachen Essigsäure hängt wohl mit ihrer rascheren Eindringungsfähigkeit in Form des lipoidlöslichen Säuremoleküls zusammen. Durch die bei längerem Kontakt wirksam werdende Pufferwirkung, des tierischen Gewebes tritt bei Anwendung kleiner Flüssigkeitsmengen und ungepufferten Lösungen die Lähmung erst in wesentlich höherer Konzentration ein als die Reizung.

Wirkung von Metallsalzen und Tannin (Tabelle 3).

Tabelle 3 enthält einige Versuche mit Schwermetallsalzen und Adstringentien. Was die letzteren anlangt, so zeigt Tannin selbst in 40 %iger Lösung weder Reizung noch Anästhesie. Auch essigsaures Blei ist in der offiziellen ca 30 %igen Lösung ohne sensible Reizwirkung und ohne Anästhesiewirkung. Die essigsaure Tonerde wirkt auch nur in der unverdünnten Form schwach reizend aber nicht mehr anästhesierend. Kupfersulfat und Zinksulfat sind ebenfalls nur in sehr hohen Konzentrationen reizend. Auffallend stark wirken dagegen Silbernitrat und Sublimat reizend. Unempfindlichkeit und zwar irreversible tritt erst — wohl infolge Bindung der Metalljonen — in wesentlich höheren Konzentrationen ein. Ein Unterschied besteht zwischen beiden Salzen darin, daß bei Silbernitrat der Reflex sehr rasch, bei Sublimat dagegen in einem breiten Konzentrationsbereich nur relativ langsam eintritt.

Wirkung von lipoidlöslichen Stoffen der aliphatischen Reihe (Tabelle 4, 5, 6 und 7).

Weitere und ausgedehnte Versuche wurden mit lipoidlöslichen Stoffen angestellt. Bei den höheren Alkoholen (Tabelle 5) konnte auch eine Anzahl verzweigter Homologer untersucht werden. Die Reihe der Alkohole zeigt in sehr deutlicher Weise gleichen Gang der Wirksamkeit hinsichtlich Reizung, Anästhesie, Narkose und Haemolyse. Die Zunahme der Wirksamkeit mit Verlängerung der Kette folgt den bekannten Erfahrungen. Im allgemeinen ist in der Gruppe die narkotische Grenzkonzentration die niederste. Dann folgt die reizende und anästhesierende und endlich die haemolysierende Konzentration. Zu denselben allgemeinen Ergebnissen führte die Untersuchung einer größeren Anzahl von Estern (Tabelle 6). In einigen Fällen trat hier jedoch die haemolytische Wirkung bereits in Konzentrationen auf, die unter der narkotischen und der reizenden lagen. Man wird wohl nicht fehl gehen anzunehmen, daß hiefür sekundäre Vorgänge maßgebend sind, sehr wahrscheinlich Spaltung der in die Blutkörperchen in Esterform eingedrungenen Stoffe mit darauf folgender intrazellulärer Säurewirkung. Für diesen Mechanismus spricht vor allem die noch vor der Haemolyse eintretende Braunfärbung (Säurehämatin).

Die Amide (Tabelle 7) zeigen wiederum dasselbe Verhalten wie die Alkohole. Der Einfluß des Lösungsmittels verhält sich übereinstimmend: in Oel gelöst sind die Stoffe sowohl hinsichtlich der Reizung wie der Anästhesie weniger wirksam. Doch tritt auch hier immer noch vor Eintritt einer Anästhesie eine Reizwirkung in Erscheinung.

Wirkung aromatischer Stoffe (Tabell 8).

In einer weiteren Tabelle sind eine Reihe aromatischer Körper und einige sonstige Produkte mit bekannter sensibler Reizwirksamkeit zusammengefaßt. Benzol und Xylol zeigen in wässeriger Lösung wohl noch Reizwirkung, aber nicht mehr Anästhesie. Eine solche ist dagegen bei allen Stoffen mit freier OH-Gruppe, also bei Phenolen vorhanden; aber auch hier ist die lähmende Konzentration nicht niederer wie die reizwirksame. Dasselbe gilt für die Gruppe der kampherartigen Stoffe. Die untersuchten ätherischen Oele zeigten in wässeriger Lösung nur Reiz- aber noch keine Lähmungswirkung.

In selbstbereiteten Preßsäften einiger Gewürzpflanzen konnte dagegen, zum Teil wenigstens, nicht nur Reizwirkung, sondern auch eindeutige und reversible Anästhesie beobachtet werden. Dasselbe gilt auch für wässerige Lösungen des Senföls, bei denen aber im Gegensatz zu fast allen anderen Stoffen die reizwirksame Konzentration deutlich niedrigerer liegt wie die anästhesierende.

Gewöhnung.

Wenn die Pfote in einer Reizlösung festgehalten wird, so läßt sich feststellen, daß schon ehe es zur Anästhesie gegenüber Essigsäure kommt das zur Reizung verwandte Agens selbst ertragen wird, ein Vorgang den man als Gewöhnung (Adaption) bezeichnen muß. Eine solche Adaption zeigt sich auch bei Behandlung der Pfoten mit ansteigende Konzentrationen eines Reizmittels, sodaß es auf diese Weise möglich ist, mit niederen Konzentrationen beginnend ohne einen Reizeffekt zu erhalten, sich bis in die höchsten sonst heftige Reflexe auslösenden Konzentrationen reizlos einzuschleichen. Aus diesem Grunde kann man auch nicht zur Prüfung der Empfindlichkeit rasch hintereinander mit denselben Reizkonzentrationen arbeiten. Diese Adaption zeigt sich aber auch darin, daß, wenn eine solche etwa an stark hypertonische Lösungen gewöhnte Pfote wieder in isotonische Lösung oder gewöhnliches Wasser gebracht wird, nun die relative Hypotonie typischen Reizeffekt auslöst. Durch allmähliches Heruntergehen kann man sich auch hier wieder unbemerkt hinausschleichen. Endlich wäre zu sagen, daß ebenso rasch wie die Gewöhnung auch die Entwöhnung eintritt; halbstündiges Auswaschen mit Wasser stellt im allgemeinen die ursprüngliche Empfindlichkeit wieder her. Als Beispiel für diese Verhältnisse diene folgender Versuch (Tabelle 9):

Tabelle 9

Agens je 10 Minuten in folgender Reihenfolge:	Kochsalzlösung 1%	1,5%	2%	3%	4,5%	6%	Wasser
Reizeffekt:	—	—	—	—	—	—	++

Vergleich von Reiz- und Lähmungswirkung.

Verschiedene Reizmittel wurden in ihrer Reizgrenzkonzentration auf gegenseitige Reiz- und Anästhesiewirkung untersucht. Die Froschpfote wurde zunächst gegenüber dem einen Agens unempfindlich gemacht und dann in die Lösung eines anderen getaucht und beobachtet, ob auch hier bereits Unempfindlichkeit eingetreten war. Auf Grund solcher Versuche mit wechselweiser Anästhesierung und Reizung wurde Tabelle Nr. 10 erhalten:

Tabelle 10

Anästhesierende Agentien	Reizende Agentien: Kochsalz 6 %	Essigsäure $^1/_{10}$ n	Ammoniak 0,1%	Alkohol 10 %	Urethan 10 %	Phenol 0,25 %
Kochsalz 6%		—	+	—	+	+
Essigsäure $^1/_{10}$ n	—		—	—	—	—
Ammoniak 0,1 %	—	—		—	—	—
Alkohol 10%	+	+	±		+	+
Urethan 10%	+	—	—	—		+
Phenol 0,25%	—	—	—	—	—	

+ = Reizung positiv, — = Reizung ohne Erfolg.

Aus der Tabelle geht hervor, daß die am stärksten reizenden Agentien auch am stärksten anästhesieren; so hat Phenol fast nach allen anderen Agentien noch gereizt, hat aber selbst gegen alle anderen anästhesiert; umgekehrt hat 10 %iger Alkohol nur gegen sich selbst anästhesiert und hat auch am wenigsten von allen die Anästhesie der andern durchbrochen.

Versuche zur Hemmung des Reizes durch Mucilaginosa und Adstringtien.

Die von Tappeiner nach der gleichen Methode schon festgestellte Hemmung der Essigsäurereizung durch Mucilaginosa konnte auch am Beispiel der Reizung durch Kochsalz mittels Anwendung von 30%-igem Gummi arabicum festgestellt worden. Es trat regelmäßig eine Verzögerung der Reaktion auf etwa die doppelte Zeit ein, wie das folgende Versuchsbeispiel (Tabelle 11) zeigt:

Tabelle 11

Frösche	l. Bein in 4% NaCl	r. Bein in 4% NaCl + 30% Mucilago
1.	nach 2" ++	nach 20" ++
2.	„ 18" ++	„ 35" ++
3.	„ 15" ++	„ 25" ++
4.	„ 35" ++	„ 80" +

Auch Versuche mit 10 %igem Rohrzucker zeigten Andeutungen einer solchen Hemmung des Kochsalzreizes.

Weitere Versuche befaßten sich mit der Wirkung der Adstringentien. Vorbehandlung der ungereizten Froschpfote mit Tanninlösungen von 0,1 % bis 10 % — bis 4 Stunden angewandt — zeigten keine Verzögerung der Reaktion auf 4 % Kochsalz (Tabelle 12).

Tabelle 12

Vorbehandlung	Reaktion auf 4%NaCl
10% Tannin 0 Min. lang	nach 3" +++
5	„ 1" +++
12	„ 1" +++
24	„ 3" +++
60	„ 3" +++
4 Stunden	„ 2" +++
1% Tannin 0	„ 3" +++
24	„ 4" +++
60	„ 4" +++
4 Stunden	„ 3" +++
0,1% Tannin 0	„ 1" +++
20	„ 2" +++
60	„ 2" +++
4 Stunden	„ 2" +++

Besprechung der Ergebnisse.

Alle Einwirkungen waren wie wir gesehen haben, entweder innerhalb von einer oder höchstens 2 Minuten von einem Reizerfolg begleitet oder sie waren ohne Wirkung. Eine indirekte Wirkung über eine Gewebs- oder Gefäß-Schädigung („Entzündungsreize") kann daher als ausgeschlossen gelten. Bei den mit unserer Methode faßbaren Reizwirkungen kann es sich nur um direkte Reizung der sensiblen Nerven handeln. Daß schwächer und dadurch langsamer wirkende Konzentrationen oder an sich nur langsam zur Wirkung kommende Agentien keinen Reizeffekt auslösen, hängt mit der gesetzmäßigen und offenbar zum Wesen der Nerventätigkeit gehörenden Adaption des Nerven an den Reiz zusammen, wie sie sich auch in unseren Versuchen eindeutig nachweisen ließ.

Alle untersuchten reizwirksam gefundenen Agentien wirken mit wenigen (offenbar durch geringe Löslichkeit bedingte) Ausnahmen nach der Reizung auch noch anästhetisch, und ebenfalls mit wenigen Ausnahmen in Konzentrationen die gleich oder nur ganz wenig über der Reizkonzentration liegen. Die Anästhetika dolorosa stellen somit keineswegs merkwürdige Besonderheiten dar; vielmehr muß man sich wundern, daß es Lokalanästhetika ohne vorausgehende sensible Reizwirkung gibt. Die anästhetische Wirkung hat im Gegensatz zu der Reizwirkung keinen Zeitfaktor. Dadurch ist es möglich, durch allmähliche Steigerung der Konzentration sich in die Anästhesie ohne Reizvorschlag einzuschleichen. Hierin liegt wohl auch die Erklärung für die reizlose Anästhesie der üblichen Lokalanästhetika. Wie O. Gros zuerst gezeigt hat, ist das wirksame Prinzip der lokalanästhetischen Salze die bei Kontakt mit dem Gewebe durch hydrolytische Spaltung allmählich entstehende Base. Sie haben also wohl nur deshalb keine sensible Reizwirkung, weil die wirksame Konzentration ihres wirksamen Prinzipes nur allmählich gebildet wird.

Alle wirksam gefundenen Agentien sind bei genügender Konzentration allgemeine Zellgifte und wie der Vergleich der angegebenen Grenzkonzentrationen zeigt, ist in allen unkomplizierten Fällen mit Ausnahme der Reizkonzentration des Senföles die haemolytisch wirkende Konzentration nicht oder nur unwesentlich höher als die reizende und die anästhesierende. Auch an der Froschhaut selbst wirken, wie mikroskopische Beobachtungen zeigten, die reizenden und anästhesierenden Konzentrationen (bei längerer Einwirkung allerdings erst) auf die Gefäße und wie die Kontraktion der Melanophoren erkennen ließ, vielfach auch auf die übrigen Gewebs-Bestandteile schädigend. Wie aus den von W. und A. Schmid erhobenen Befunden zu entnehmen ist, tritt diese „ent-

zündliche Reizung“ bei längerer Einwirkung bereits in Konzentrationen ein, die zum Teil weit unterhalb der sensibel reizenden und anästhesierenden liegen. Die Reizung wie die Anästhesie beruht also wohl auf denselben Vorgängen, die bei längerer Einwirkung zu irreversiblen Zellschädigungen führen, nur daß die Vorgänge bei den hier in Betracht kommenden kurzen Wirkungszeiten bei den meisten Substanzen noch reversibel sind.

Tabelle 1

Wirkung von Neutralsalzen und indifferenten Nichtelektrolyten.

Agentien	Reizung			Lähmung		
	×××	×	—	×××	×	—
NaCl	20 %	3—6 %	2 %		6 %	2 %
KCl		4 %	2 %		4 %	2 %
$CaCl_2$		10 %	5 %			
Na_2SO_4	7 %	3,5 %	1,7 %			
$NaNO_2$	4 %	2—4 %	1 %			
Rohrzucker			60 %			40 %
Harnstoff			50 %		50 %	25 %
Glyzerin	75 %	50 %	25 %			

Tabelle 2

Wirkung von Alkali und Säure.

Agentien	Reizung			Lähmung		
	×××	×	—	×××	×	—
Ammoniak	0,5 %	0,1 %	0,05 %		0,1 %	
Salzsäure	0,05 % ($^1/_{70}$n)	0,025 %	0,01 %		0,025 %	
Essigsäure	0,6 % ($^1/_{10}$n)	0,15 %			0,3 %	
Acetatpuffer	4.0 pH	4.6 pH			4.0 pH	4.6 pH

Tabelle 3

Wirkung von Metallsalzen und Tannin.

Agentien	Reizung		
	×××	×	—
Silbernitrat	0,035%	0,017%	
Sublimat	0,25%	0,01%	
Kupfersulfat	50 %	20 %	10 %
Zinksulfat		10 %	5 %
Bleiessig			unverdünnt
Essigs. Tonerde		unverd.	halbverdünnt
Tannin			40 %

Tabelle 4

Wirkung einiger Narkotika.

Agentien	Reizung			Lähmung		
	××××	×	—	××××	×	—
Chloralhydrat	10 %	5 %			10 %	
Paraldehyd	10 %	5 %	2,5 %		5 %	2,5 %
Urethan	20 %	5 %	1 %		5 %	
Clykol			30 %			30 %
Diäthylin	10 %	5 %	2,5 %		10 %	5 %

Tabelle 5

Wirkung von Alkoholen.

Agentien	Reizung			Lähmung			Hämolytische Grenzkontrationen	Narkotische Grenzkontrationen
	XXX	X	–	XXX	X	–		
Methyl-Alkohol	15%	10%		30%	15%		30%	3%
Aethyl-Alkohol		10%	5%	25%	10%		30%	3%
Propylalkohol	20%	10%	5%	25%	10%		10%	3%
Butyl-Alkohol	3%	2%	1%		3%		3%	0,3%
Amyl-Alkohol		1%	0,5%	1%	0,5%		2%	0,2%
Oktyl-Alkohol			0,03%		0,03%			0,001%
Amylenhydrat			5%		5%		10%	0,5%
Methyläthylallyl-carbinol		1%			1%		1%	0,1%
Oxyäthyldiallyl-carbinol			0,3%		0,3%			0,03%
Isobutyldiallyl-carbinol		0,1%	0,05%	0,1%	0,05%		0,1%	0,01%
Styryldiallyl-carbinol			0,01%		0,01%			0,001%
Trichlormethyl-diallylcarbinol		0,01%	0,005%					0,001%
Phenyldiallyl-carbinol		0,05%	0,025%	0,05%	0,03%			0,005%
o-Oxyphenyl-diallylcarbinol	0,03%	0,02%	0,01%		0,03%			0,003%
Trimethylmethyl-allyläthanol		0,3%			0,3%		0,3%	0,03%

Tabelle 6

Wirkung von Estern.

Agentien	Reizung XXX	Reizung X	Reizung –	Lähmung	Hämolyse	Narkose
	Grenzkonzentrationen					
Ameisensäure-äthylester	1%	0,6%		2,5%	0,003%*)	0,1%
Essigsäureäthylester	3%	1,5%	0,8%	6%	6%	0,2%
Cyanessigsäure-äthylester	5%	2,5%	1,3%	5%	0,06%	0,15%
Acetessigsäure-äthylester	0,6%	3,3%	1,5%		6%	0,2%
Diäthylallylhydr-acrylsäureester		0,5%	0,25%	0,5%	0,5%	0,015%
Oxalsäuredi-methylester	0,5%	0,125%	0,06%	2%	0,001%*)	0,002%
Malonsäurediäthylester		2,5%	1,25%	2,5%	0,03%	0,1%
Benzoesäuremethylester		0,1%	0,05%		0,1%	0,005%
Benzoesäureäthylester		0,05%	0,025%		0,05%	0,005%
Benzoesäureamylester			0,006%			0,006%
Benzoesäureäthyl-diallylmethylester			0,001%			0,001%
Salicylsäure-methylester	0,02%				0,02%	0,002%
Salicylsäure-äthylester	0,015%	0,007%			0,015%	0,005%
Salicylsäureamylester		0,005%				0,005%
Phenylessigsäure-äthylester	0,1%	0,05%	0,025%		0,1%	0,01%
Aethylphenylacryl-säureäthylester			0,0125%		0,0125%	0,004%
Phtalsäure-diäthylester	0,03%	0,015%	0,0075%			0,01%
Phthalsäurebenzylester			0,025%			0,025%
Amylnitrit			0,125%		0,1%	0,1%
Schwefelsäure-dimethylester	0,4%	0,1%	0,025%	1,66%	0,001%*)	
Schwefelsäure-diäthylester	0,5%	0,05%		1%	0,001%*)	

*) Vor Eintritt der Hämolyse Hämatinbildung.

Tabelle 7

Wirkung von Amiden.

Agentien	Reizung			Lähmung	Hämolyse	Narkose
	XXX	X	—	Crenzkonzentrationen		
Acetamid			10%			
Benzamid			1%	(1%)	1%	0,1%
Benzoesäure-diäthylamid	0,5%	0,3%	0,1%	0,5%	1%	0,03%
Phenylessig-säureamid			0,5%	(0,5%)		
Phenylessigsäure-diäthylamid	0,5%	0,25%	0,1%	0,5%	0,5%	0,03%
Aethylphenylacryl-säureamid	0,05%	0,04%	0,02%	0,1%	0,1%	0,002%
Aethylphenylacryl-säurediäthylamid	0,1%	0,06%	0,04%	0,1%	0,1%	0,003%
Diäthylacryl-säureamid		1%	0,5%	(1%)	1,0%	0,1%
Diäthylacryl-säureallylamid	1%	0,5%	0,2%	0,5%	0,5%	0,1%
Zimmtsäureamid			0,25%	(0,25%)	0,25%	0,01%
Zimmtsäure-diäthylamid		0,1%	0,05%	(0,1%)	0,1%	0,01%
Acetylsalicyl-säureamid		0,1%		(0,1%)		
Hydrazinchlorid	7,5%	5%	2,5%	7,5%		
Monobenzoyl-hydrazin	5%	2,5%	1%	5%		
Aminoäthyl-hydrazin	6%	2%	1%	6%		

Tabelle 8

Wirkung aromatischer Stoffe.

Agentien	Reizung ×××	Reizung ×	Reizung —	Lähmung	Hämolyse	Narkose
	Grenzkonzentration					
Benzol		0,125%	0,06%			
Xylol		0,1%	0,05%		0,05%	0,01%
Phenol in						
Wasser	0,25%	0,1%	0,05%	0,1%	0,1%	
in Oel		1,25%	0,5%	1,25%		
Kresol	gesättigte Lsg.		ges. Lsg.			
Thymol	0,1%	0,02%	0,01%	0,02%	0,01%	0,001%
Guajakol	0,1%	0,025%		0,1%	0,1%	0,01%
Hydrochinon		1,0%	0,5%		1,0%	
Menthol	0,01%	0,005%			0,01%	0,003%
Borneol		0,025%	0,01%			0,01%
Kampher	0,025%	0,01%	0,006%	(0,025%)		0,01%
Naphthol	0,006%	0,003%	0,0015%	0,025%	0,0025%	0,0025%
Terpentinöl	gesättigte Lsg.					
Ol. Menth. pip.		ges. Lsg.				
Ol. Anisi	Emuls. 1%					0,001%
Ol. Citri					0,0015 %	0,005%
Carvon	0,1%	0,05%	0,025%		0,03%	0,01%
Senföl	0,1%	0,01%		0,03%	0,3%	
Preßsäfte von						
Rettich		16 ×		4 ×	verdünnt	
Merrettich		64 ×		4 ×		
Zwiebel		16 ×				
Sellerie		unverdünnt				
Pfefferbrei		unverdünnt				

Lebenslauf

Am 14. Januar 1911 wurde ich, Albert Langbein, in Pfullingen, Kreis Reutlingen, als Sohn des Dr. med. Friedrich Langbein und seiner Ehefrau Ottilie, geborene Perrenau, geboren. Mit 6 Jahren kam ich in die Elementarschule in Reutlingen und dann in das dortige Gymnasium, das ich im März 1929 nach bestandener Reifeprüfung verließ. Dann bezog ich die Universität Tübingen zum Studium der Medizin und bestand dort Juli 1931 das medizinische Vorexamen. Nach einem Semester in Berlin und zwei in Kiel, kehrte ich nach Tübingen zurück, um dort das medizinische Staatsexamen zu machen.